

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 19 日現在

機関番号：82609

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25293449

研究課題名(和文) 病態生理に基づく革新的な意思伝達手段の開発と長期経過追跡による適応評価研究

研究課題名(英文) Development of an innovative communication support device for amyotrophic lateral sclerosis based on the underlying pathophysiology and long-term follow-up assessment

研究代表者

中山 優季 (NAKAYAMA, Yuki)

公益財団法人東京都医学総合研究所・運動・感覚システム研究分野・プロジェクトリーダー

研究者番号：00455396

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の成果は、1)意思伝達の程度に基づくステージ分類を作成した。2)意思伝達障害予測因子を解析した。3)意思伝達に影響を与える要因に合併症や随伴症状があり、ケアの重要性を指摘した。4)生体信号を用いた意思伝達は、早めの導入が必要であることを指摘した。5)画像評価において、ステージ進行に特徴的な変化を見出した。6)感覚神経の評価により、進行期では体性感覚路と聴覚路が障害される一方、視覚路には変性が及びにくいことを見出した。7)病理学的にStageIを保つ場合、変性は運動ニューロンにはほぼ限局し、進行する場合には、大脳萎縮や変性の多様性がある。8)神経路の変性・保存メカニズムを検討した。

研究成果の概要(英文)： Our progress was made as a result of this project as follows, First we identified predictors of impaired communication stage. Second, developed the concept of “adverse clinical signs” to delineate a group of conditions that compromise effective communication. Third, brain imaging studies of the relationship between the tegmentum and communication stages showed that atrophy of the periaqueductal gray matter is typically associated with Stage V disease (TLS). Fourth, brain imaging studies of the relationship between the tegmentum and communication stages showed that atrophy of the periaqueductal gray matter is typically associated with Stage V disease (TLS). Fifth, evaluation of somatosensory and visually evoked potentials in Stage V patients suggested that the visual pathway is less prone to degeneration than somatosensory and auditory pathways in advanced ALS patients, who have damage to a variety of neural systems, including the motor neurons.

研究分野：難病看護

キーワード：筋萎縮性側索硬化症 神経科学 難病看護学 意思伝達支援 生体信号

1. 研究開始当初の背景

筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic Lateral Sclerosis、以下 ALS) では、人工呼吸器装着長期経過例のおよそ 13% (川田ら、2003) の症例で、随意運動が全く消失し、現在の補助手段では意思伝達不能 (完全閉じ込め症状態: totally locked-in state、TLS) になる。どのような症例が TLS に至るのかや TLS における意思伝達の可能性については、いまだ不明である。近年、種々のブレイン・マシン・インターフェース (Brain-Machine-Interface、以下 BMI) など、生体信号を用いた意思伝達手段の開発と実用化の為に研究がなされているが、いまだ実用化には、至っていない。

BMI 装置の実用化に向けた最大の難点は、他に意思伝達手段のない療養者から発信される信号の正当性の評価が困難ということであると見える。

これに対し、我々は、分野横断的な研究チームによる取り組みを開始し、意思伝達の程度に基づくステージ分類の考案 (林ら、2013) をはじめ、ALS の多様性を明らかにする研究を重ねてきた。

しかし、未だ難攻不落と言われる ALS の原因究明や TLS の状態における意思伝達の維持には至っていない。

ALS 療養者の意思伝達障害は、眼球運動の可否だけでなく、情動・自律運動障害や随意筋障害に続く続発性の障害 (Adverse clinical signs) など、様々な症状に影響を受ける場合があるため、一例ごとの臨床経過を踏まえた詳細な検討 (目的とする部位の検出および適応状態) 続発的な障害や合併症への対処 (看護ケア) が欠かせないといえ、経過追跡による適応評価が必要不可欠であるといえる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、以下の 3 点である。

(1) 対象の病態生理を基盤とした入力方法の工夫と、各種生体信号を捉える意思伝達装置の開発・改良。

(2) 長期的経過追跡と適応評価による有用性の検証。

(3) 医学的エビデンスと患者報告アウトカム (Patient Reported Outcome, PRO) に基づく、看護支援方法の開発を目指す。

3. 研究の方法

研究 A: ALS 患者に対する生体信号を用いた意思伝達手段の開発・実用化に関する研究

(1) 意思伝達に影響を及ぼす症状 (Adverse clinical signs) の出現傾向と意思伝達ステージの進展との関係

A 病院在宅人工呼吸療法施行中の療養者について、経年調査を継続し、臨床経過、意思伝達手段の変遷、意思伝達に影響を及ぼす全身症状について収集した。特に、意思伝達に影響を及ぼす症状 (11 症状) を Adverse clinical signs と命名し、出現傾向ならびに、

意思伝達ステージ進展に影響する因子について解析した。

(2) 生体信号を用いた意思伝達装置の試用と看護支援

試用経過追跡調査の対象に対して、意思伝達手段の変遷に応じた支援及び生体信号装置 (MCTOS、心語り) の試用と看護支援を行い、各機器での正答率の推移を収集した。

重度運動障害者を対象とした「ニューロコミュニケーション」の訪問モニター実験を実施し、在宅環境における使用への改良を図った。

研究 B: 適応評価に関する研究

(1) 中枢感覚機能・脳機能等の神経学的評価

Stage V の 7 例について、体性感覚誘発電位 (SEP)、視覚誘発電位 (VEP)、聴性脳幹反応 (ABR) を測定し、比較検討した。

ALS 35 例、全て呼吸器装着例に対して、コミュニケーションステージ分類を行い、頭部 MRI 検査した。延髄上部長を水平断および矢状断で計測した。水平断では腹側背側に分けて計測し、矢状断で全長を計測した。またステージ V に至った 5 例に対して、その症例のステージ I であった時期の MRI 脳幹を同様に計測し、また形態的特徴について解析した。

(2) 脳の診断・脳病変の定量による病理学的検討

ALS 病変の多様性に関する研究

ALS 剖検症例の臨床記録を調査して意思伝達能ステージ分類をし、神経病理学的に、各部位の神経細胞脱落とグリオーシスの程度、免疫染色による神経細胞質内封入体の出現について半定量的に評価をし、病変分布について検討した。そして、意思伝達能力の程度と病変の拡がりについて検索した。

Stage V で、保たれている神経経路が有るのかに関する研究: 7 例の TLS-ALS 剖検例の脳と脊髄を神経病理学的に検索した。

次に、Stage V で、なぜ視覚路と嗅覚路が保たれるのか、疾患特異的蛋白であるリン酸化 (p) TDP-43 が神経細胞の軸索を伝わって進展するのか、またその微細形態の特徴について、sALS 19 例、対照 3 例を神経病理学的に検討した。

さらに、Stage V でも保たれる神経路の保存メカニズムを知る目的から、細胞の蛋白合成系に深く関与する mammalian target of rapamycin (mTOR) の活性化に、sALS 患者 10 名と対照 6 例の腰髄を免疫染色し、定量的に検討した。

なお、本研究では、前身の研究班で考案した、「意思伝達能力の程度に基づくステージ分類」 (林ら、2013) (stage I: 文章にて意思表出が可能、stage II: 単語のみ表出が可能、stage III: yes/no のみ表出が可能、stage IV: 残存する随意運動はあるが、yes/no の確認が困難なことがある、stage V: 全随意運動が消失して意思伝達不能な状態、すなわち TLS) に、基づいて分析を行った。

4. 研究成果

(1)意思伝達に影響を及ぼす症状(Adverse clinical signs)の出現傾向と意思伝達ステージの進展との関係

2013年~2016年にかけて、計45例のALSTIV在宅人工呼吸療養者の経年調査を行った。2013年は、29例がHMVの実施中で、その後16例が追加され、8名死亡、4名長期転院による打ち切りがあり、2016年は、34例であった。

45名は、男性28(65.9%)女性17(34.1%)名で、発症時年齢平均54.2±12.6歳(27歳~74歳)罹病期間139.1±92.1ヶ月(25~426ヶ月)、人工呼吸期間99.4±70.44ヶ月(10~306ヶ月)であった。

開始時のステージは、Stage Iが13名(44.8%)、II~IV11名(37.9%)、V5名(17.2%)であった。(2013年計29名)

4年間の追跡によるステージの変化を不変・悪化・変動に分けると、不変が30名(1回のみ10名含む)(66.7%)で、Iが21名、II、III各1名、IVが2名、Vが5名、悪化が13名(28.9%)で、II,IIIへの悪化が各3名、IVが4名、Vが3名であった。期間中ステージが変動したのは2名(4.4%)であった。

最終のステージ分類は、Stage 21名(46.7%)、II~IV16名(35.5%)、8名(17.8%)であった(図1)。



図1: 対象とステージ変化

対象の意思伝達手段について、発語(口の動き含む)筆談・指さし 透明文字盤アイコンタクト 意思伝達装置の実施の有無を経年的に調査した。

Stage Iで不変の21名とそれ以外20名(Stage Vで不変の5名を除く)で、意思伝達手段の数を比較すると、Stage Iで不変(維持)群は、平均3.05種類に対して、それ以外(悪化)群は、1.20種類と少なかった($p > 0.001$)。

次に、意思伝達に影響を及ぼす症状(Adverse clinical signs)として、中耳炎・血圧変動・低体温・舌肥大・胆石・高血糖・肺炎・尿管結石・尿路感染・排尿障害・褥瘡の計11症状について出現傾向を観察した。

これら11症状についてStage Iで不変(維持群)とそれ以外(悪化群)についての出現傾向の比較を表1に示した。

2群間で中耳炎と低体温、尿管結石、排尿障害において差があり、いずれも、悪化群に多く出現していた($p < 0.05$, 二乗検定)。

表1: Adverse clinical signsの出現傾向

	Stage I維持群	II以上・悪化群	p値
中耳炎	3 14.3%	12 60.0%	0.045*
血圧変動	2 9.5%	7 35.0%	0.067
低体温	1 4.8%	6 30.0%	0.045*
舌肥大	3 14.3%	5 25.0%	0.454
胆石	5 23.8%	5 25.0%	1
高血糖	2 9.5%	3 15.0%	0.663
肺炎	7 33.3%	4 20.0%	0.484
尿管結石	1 4.8%	6 30.0%	0.045*
尿路感染	2 9.5%	7 35.0%	0.067
排尿障害	7 33.3%	15 75.0%	0.001*
褥瘡	0 0.0%	3 15.0%	0.107

維持か悪化を目的変数として、さらに、性と発症年齢を調整し、差のあったAdverse clinical signsを説明変数としたロジスティック回帰分析を行った結果、中耳炎が、(14.566,95%1.254-169.254, $p < 0.05$)で、ステージの悪化に影響を与えることが明らかとなった(表2)。

意思伝達において、耳の聞こえは、重要であり、今後、中耳炎に対してのケアの在り方について、検討していくことが課題となった。

表2: ステージ悪化に影響を与える要因

	Exp	95%CI	p値
性	0.982	0.112 8.609	0.987
発症年齢	1.070	0.988 1.159	0.099
中耳炎	14.566	1.254 169.248	0.032
低体温	9.696	0.419 224.344	0.156
排尿障害	4.713	0.848 26.197	0.077
尿管結石	0.972	0.035 27.273	0.987

(2)生体信号を用いた意思伝達装置試用と看護支援

生体信号装置試用とその経過追跡

生体信号装置試用調査対象は、14例で、介入時点のステージは、8名、1名、3名、1名、1名であった。各対象の経過と意思伝達手段の変遷について経過図を作成した。また、各ステージに応じた意思伝達支援ならびに、看護支援を行った。

試用対象機器の経験者数は、生体反応(MCTOS,テクノスジャパン社製)8名、脳血流(心語り)12名、Brain Machine Interface(BMI,産総研または、国立障害者リハビリテーションセンター開発中)10名で、三種類すべての体験者は、6名であった。

生体信号を用いた意思伝達装置の試用経過は、第一期と大きな変化はなく、文章や単

語レベルの表現が可能であるステージ 1 以降では、脳波を用いた BMI 装置の正答率は、80%以上で、使用感は良好である反面、yes/no のみ表示可能なステージ 2 以降では、BMI 装置への、対象者の集中の維持が課題となった。

脳血流を用いた心語りは、ステージ 2 以降の対象においても 6~7 割の正答率を示した。平成 27 年度からは 2 チャンネルで、脳血流を出力できるようになり、検出感度は、上がったが、モデルデータの作成や判別線の選択が非常に複雑になった。

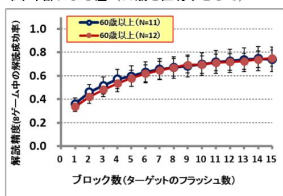
これら生体信号装置を使用する際の看護の役割として、1. 安楽に試行が行えるためのケア、2. Adverse clinical signs に対する日常ケア、3. 早期にかつ継続的に練習可能となるような、適切な導入時期の見極めに関するケアがあげられた。

脳波による意思伝達装置の開発・実用化

2012 年 2 月以降、実験に参加したのべ 20 名の実験データに関して、被験者側の要因との関連で脳波解読精度に差があるかどうかを調べた。

実験の手続きとして、ベッド上の被験者にヘッドギアを装着し、小型のパソコンモニターを見てもらった。その画面上にメッセージの候補と関連付けられた 8 種類の絵カードを並べ、実験直前、選ぶべき絵カード(ターゲット)を教示した(1回の解読を「ゲーム」と呼ぶ)。各ゲームでは、8 種類の絵カードを擬似ランダムな順でフラッシュさせた(「これかな」という文字の一瞬表示)。一般的に、このようなターゲットの位置でフラッシュがなされた時に、特に強い脳波の変化(事象関連電位)が生じることがわかっているが、個人差が大きいと言われている事象関連電位を素早く正確に検出に対応できるように、本システムではパターン識別技術を導入した。具体的には各ピクトグラム 15 ずつフラッシュさせるゲームを 8 ゲーム行う実験セッションを行い、交差検証法(各ゲームのターゲットが何かを残りのゲームで得たデータに対する判別モデル式で予測)の手続きによって被験者ごとに脳波解読精度を求めた。その結果、被験者内要因のうち、特に年齢(60 歳を区切り)及び、本実験の前に実施したターゲットのフラッシュ回数の脳内でのカウントの可否、

(A) 年齢による差 (60 歳を区切りとして)



(B) ターゲットフラッシュのカウントの可否

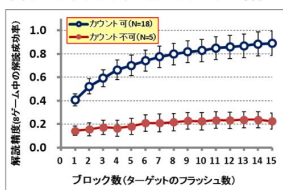


図 2 脳波解読精度に影響を及ぼす要因の探求

という 2 通りの方法で被験者を 2 群に分類した。各要因に関してそれぞれターゲット解読精度を群間比較したところ、年齢の要因はほとんど影響がなかった一方、カウントの可否は大きく解読精度に影響した(図 2)。

本研究によってターゲットカウント能力がニューロコミュニケーターの適合判断に役立つことがわかった。今後、多くの重度患者においてカウント能力に代表される認知機能を維持する試みが重要である。

(3) 中枢感覚機能・脳機能等の神経学的評価 ステージ別感覚機能異常の推移

SEP は 7 例中 4 例において N20, N30 が消失していた。また 7 例中 3 例においては、中枢伝導時間の遅延を認めていた。VEP については、7 例中 1 例において消失していたが、6 例においては皮質成分はよく保たれており、左右差も認めなかった。ABR については、逆に 1 例のみ I 波を認めたが、他の 6 例では ABR は消失していた。

TLS(意思伝達機能 stage V)にある ALS 患者では、神経生理学的に高率に中枢体性感覚路および中枢聴覚路は障害を受けるが、中枢視覚路は比較的保たれやすい(図 3)。ただし ABR の消失については、I 波からでないことが多く、滲出性中耳炎の影響は否定できない。しかしながら、これらの結果は、神経病理学的な先行研究の結果とよく一致するものであり、進行期 ALS 患者では、運動ニューロン系以外に多系統に変性が及んだ結果、体性感覚路と聴覚路が障害される一方、視覚路には変性が及ぶにくいと考えられる。TLS におけるコミュニケーション手段の開発には、体性感覚刺激よりも視覚刺激を有用であることを示唆する

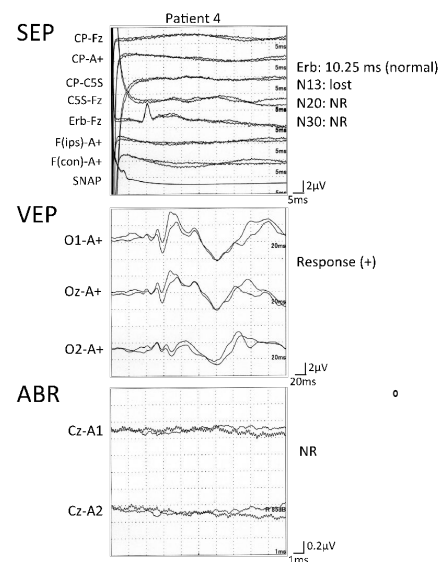


図 3: Totally locked-in state にある ALS 患者の SEP, VEP, ABR

ステージ別頭部画像所見の推移

ステージ V にいたる症例でもそれ以前の段階では中脳被蓋の萎縮は軽度で、中脳被蓋

の萎縮が高度になってはじめてステージ V になること以前の研究でしめた。一方延髄上部はステージ V 以前でステージ V に将来進行する例ではステージ I の段階から萎縮していた(図4)。また解剖学的に脳幹の萎縮部位を検討した。結果、最も TLS に特徴的な変化は中脳水道周囲灰白質(PAG)の萎縮であった(図5)。また延髄から中脳に至る部位の背側、いわゆる脳幹網様体の属する部位の萎縮も著明であった。また1例だけではあるが、PAGと線維連絡する脳幹モノアミン系神経集合部位が高信号変化しており、PAGの変化が経シナプス性に変化を拡大する可能性を示唆した(図6)。

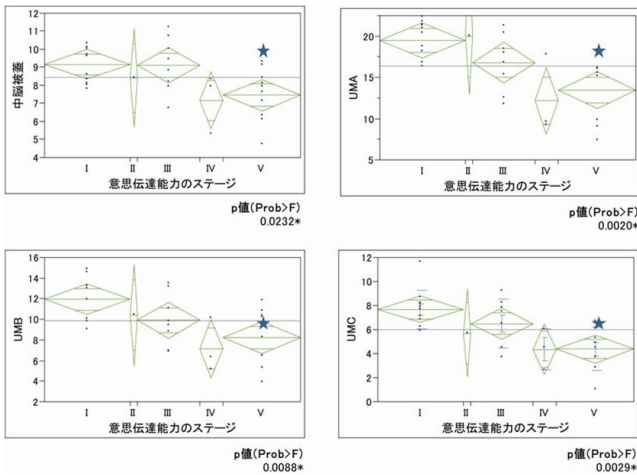


図4 意思伝達のステージと中脳被蓋、上部延髄の計測

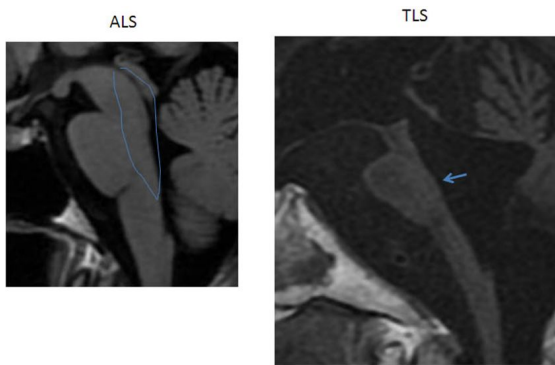


図5 ALSとTLS(ステージV)の脳幹の比較。

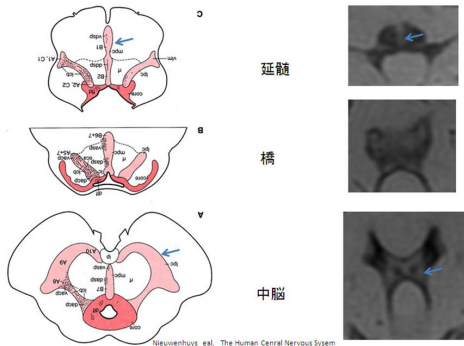


図6 TLS(ステージV)の延髄軸断。

(4)病変の拡がりの程度と、ステージ (全随

意筋麻痺、TLS)で保たれる神経路に関する病理学的検索

ステージ別病変の拡がりに関する病理学的検討

StageIで約30年と長期間経過した3例は、病理学的に運動ニューロンにほぼ限局した変性で、TDP-43陽性封入体がまれであるという特徴を明らかにし、臨床病学的にALSのサブグループである可能性を指摘した。

StageVの広汎な変性を呈した孤発3症例では、歯状回顆粒細胞にTDP-43陽性封入体があるNishihiraらのALS分類[Acta Neuropathol 2008;116:169] type 2であった1例、顆粒細胞に封入体がないtype 1が2例あり、StageVにも異なる2群がある可能性を報告した。

StageVとなった11例の検討では、発症から2年以内に気管切開して呼吸器を装着する症例が多く、その後の進行も早い特徴があった。神経病理学的には非常に高度な運動ニューロン変性に加えて、黒質、淡蒼球、視床下核、脳幹網様体、小脳出力系の変性と視覚路が保たれる点が共通しており、脳内蓄積蛋白(TDP-43、FUS、SOD1)の種類によらなかった。大脳には萎縮がある例とない例があった。TDP-43蓄積例では、海馬歯状回顆粒細胞に神経細胞質内封入体(NCI)があるNishihiraらのtype 2例で大脳皮質にも広範囲にNCIと神経細胞脱落があった。Type 1例の大脳皮質のNCIは少数であった。FUS蓄積例では歯状回顆粒細胞にNCIがない例で大脳皮質に広範囲にNCIと神経細胞脱落がみられた。また、SOD1例では大脳皮質は比較的保たれているという特徴があることを明らかにした。

ステージで保たれる神経経路の検索

i) TLS-ALSでも、視神経から視索、外側膝状体、視放線、鳥距野に至る視覚路と、嗅球から扁桃体などの辺縁系を含む嗅覚路が極めて良く保たれている事を見出した。

ii) 軸索内のpTDP-43は、顔面神経核、舌下神経核の神経細胞、および前角細胞の軸索で見られ、顆粒網状と塊状の2形態を示した。軸索内pTDP-43封入体は臨床経過が比較的短い症例でのみ見られた。赤核では神経細胞を取り巻く軸索末端にpTDP-43がみられ、pTDP-43に取り巻かれた神経細胞では核内のTDP-43が消失していた。これらの所見は、軸索内のpTDP-43が神経機能に重大な障害を惹起している可能性を示唆している。

iii) 腰髄前角細胞における非リン酸化mTORの陽性率はsALS群と対照群で有意な差を認めなかったが、p-mTORの陽性率はsALS群で優位に低下(p=0.01)していた。この結果は、ALSの運動ニューロンではmTORの活性化が不十分であるために蛋白合成が充分に行われず、細胞死が惹起されている可能性を示唆している。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

(雑誌論文)(計14件、主要のみ抜粋)

Hayashi K, Mochizuki Y et al.
Clinicopathological characteristics of patients with amyotrophic lateral sclerosis resulting in a totally locked-in state (communication Stage V). *Acta Neuropathologica Communications*. 査読有, 2016 4;107. DOI 10.1186/s40478-016-0379-3

Hayashi K, Mochizuki Y, Koide R, et al. A Japanese familial ALS patient with autonomic failure and a p.Cys146Arg mutation in the gene for SOD1 (SOD1). *Neuropathology* April 2016, 査読有 DOI: 10.1111/neup.12303

Mochizuki Y, Hayashi K, Nakayama Y, et al. ALS patients with ability to communicate after long-term mechanical ventilation have confined degeneration to the motor neuron system. *J Neurol Sci* 2016;363:245-8. 査読有 DOI: 10.1016/j.jns.2016.02.068

Nakayama Y, Shimizu T, Mochizuki Y, et al. Predictors of impaired communication in amyotrophic lateral sclerosis patients with tracheostomy invasive ventilation. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, 17(1-2):38-46, 査読有, 2015; Doi10.3109/21678421.2015.1055276.

Oyanagi K, Mochizuki Y, Nakayama Y, et al. Marked preservation of the visual and olfactory pathways in ALS patients in a totally locked-in state. *Clinical Neuropathology*, 査読有, 2015; 34(5):267-74. DOI: 10.5414/NP300859.

Mochizuki Y, Kawata A, Hashimoto T, et al. An autopsy case of familial amyotrophic lateral sclerosis with FUS R521G mutation. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 査読有, 2014;15:305-308 DOI: 10.3109/21678421.2014.881500

Mochizuki Y, Kawata A, Maruyama H, et al. A Japanese patient with familial ALS and a p.K510M mutation in the gene for FUS (FUS) resulting in the totally locked-in state. *Neuropathology*, 2014;34:504-509 査読有 DOI: 10.1111/neup.12130

林健太郎、望月葉子、中山優季、清水俊夫、川田明広、長尾雅裕、水谷俊雄、松原四郎：侵襲的陽圧補助換気導入後の筋萎縮性側索硬化症における意思伝達能力障害—stage 分類の提唱と予後予測因子の検討、臨床神経、査読有、53(2)

2013,98-103
<https://www.jstage.jst.go.jp/article/clin>

calneurol/53/2/53_98/_pdf

(学会発表)(計74件、主要のみ抜粋)

Nakayama Y, Shimizu T, Matsuda C, et al. : Relationship between adverse clinical signs and progression of communication impairment in patients with amyotrophic lateral sclerosis on tracheostomy invasive ventilation. 26th International Symposium on ALS/MND 2015.12.11, Orlando, USA

Nakayama Y, Matsuda C, Shimizu T, et al. Comparison of communication ability stage with adverse clinical signs in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) on Tracheostomy Invasive Ventilation (TIV). 25th International Symposium on ALS/MND 2014.12.5~7, Brussels, Belgium

[その他]

ホームページ等

都医学研難病ケア看護データベース
<http://nambyocare.jp>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中山優季 (NAKAYAMA, Yuki)

公益財団法人東京都医学総合研究所・運動感覚システム研究分野・プロジェクトリーダー・研究者番号: 00455396

(2) 研究分担者

小柳清光 (OYANAGI, Kiyomitsu)

公益財団法人東京都医学総合研究所・運動感覚システム研究分野・研究員・研究者番号: 00134958

清水俊夫 (SHIMIZU, Toshio)

公益財団法人東京都医学総合研究所・運動感覚システム研究分野・研究員・研究者番号: 50466207

長尾雅裕 (NAGAO, Masahiro)

公益財団法人東京都医学総合研究所・運動感覚システム研究分野・研究員・研究者番号: 60466208

長谷川良平 (HASEGAWA Ryohei)

国立研究開発法人産業技術総合研究所・ヒューマンライフテクノロジー研究部門・研究グループ長・研究者番号: 00392647

望月葉子 (MOCHIDUKI, Yoko)

公益財団法人東京都医学総合研究所・運動感覚システム研究分野・研究員・研究者番号: 80267054

(3) 連携研究者

松田千春 (MATSUDA, Chiharu)

公益財団法人東京都医学総合研究所・運動感覚システム研究分野・研究員・研究者番号: 40320650

小森隆司 (KOMORI, Takashi)

公益財団法人東京都医学総合研究所・脳発達再生研究分野・研究員・研究者番号: 90205526